

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

## **Abordagens Terapêuticas dos Tumores Glóticos T1**

Gonçalo Jantarada Domingos



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

### **Abordagens Terapêuticas dos Tumores Glóticos T1**

Gonçalo Jantarada Domingos

Dr. Marco Alveirinho Simão

---

**Maio'2018**

## Resumo

O carcinoma glótico é o mais comum de entre os carcinomas laríngeos, sendo estes a 2ª patologia maligna mais comum da cabeça e pescoço. Por apresentarem sintomas numa fase precoce do seu desenvolvimento, a maioria é estadiado como T1 ou T2. Actualmente, as opções terapêuticas mais empregues no tratamento destes tumores são a radioterapia e a microcirurgia a laser transoral. Este trabalho pretende fazer uma revisão da literatura actual sobre as abordagens terapêuticas dos tumores glóticos estadiados como T1 e compará-las quer em termos de resultados oncológicos, quer em termos de resultados funcionais e qualidade vocal. Conclui-se que a microcirurgia a laser transoral apresenta uma maior taxa de preservação da laringe face à radioterapia, sendo que a última parece apresentar melhores resultados funcionais. Por outro lado, há ainda uma grande necessidade de estudos que providenciem um maior grau de evidência científica para se poderem fazer recomendações concretas e robustas.

Palavras-chave: tumor glótico; radioterapia; microcirurgia a laser transoral

## Abstract

The glottic carcinoma is the most common of the laryngeal carcinomas, these being the 2nd most common malignant pathology of the head and neck. Since they show symptoms early in their development, most are staged either as T1 or T2. Nowadays, the therapeutical options most used for the treatment of these tumours are radiotherapy and transoral laser microsurgery. This work aims to review the current literature on the therapeutical approaches to glottic tumours staged as T1 and compare these both in terms of oncologic outcomes as well as in terms of functional outcomes and voice quality. We can conclude that transoral laser microsurgery shows a better laryngeal preservation rate than radiotherapy, albeit the latter appears to show better functional outcomes. On the other hand, there is still a great need for studies that provide a higher level of scientific evidence for us to be able to make robust and concrete recommendations.

Keywords: glottic tumour; radiotherapy; transoral laser microsurgery

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

# Índice

Introdução .....	5
Abordagens Terapêuticas .....	7
Resultados Oncológicos .....	10
Sobrevida Global (SG).....	10
Sobrevida Específica da Doença (SED) .....	10
Controlo Local (CL) .....	11
Preservação da Laringe (PL).....	11
Resultados Funcionais .....	13
Voice Handicap Index (VHI).....	13
Qualidade de Vida Relacionada com a Voz .....	14
GRBAS Scale .....	14
Tempo Máximo de Fonação .....	15
Frequência Fundamental e <i>Jitter</i> .....	16
<i>Shimmer</i> .....	17
Conclusões.....	18
Bibliografia.....	20

## Introdução

O carcinoma laríngeo é a 2º patologia maligna mais comum da cabeça e pescoço. De entre estes, os carcinomas glóticos são os mais comuns, sendo que em termos de subtipo histológico, o carcinoma de células escamosas predomina <sup>[1]</sup>. Estes tendem a ser detectados precocemente na sua evolução, sendo que cerca de 75% dos pacientes se apresentam com tumores de estadiamento T1-T2 <sup>[2]</sup>. Esta apresentação precoce deve-se ao envolvimento das cordas vocais e consequente distorção da sua superfície e/ou capacidade vibratória, levando a alterações muito iniciais na voz dos doentes. A disфония com uma duração superior a três semanas, a odinofagia ou a disfagia com uma duração superior a seis semanas são sintomas que deverão suscitar a avaliação por um otorrinolaringologista, especialmente em pacientes com mais de 50 anos com carga tabágica ou alcoólica elevadas associadas. Otalgia, estridor e perda ponderal são também sinais que requerem um estudo direcionado para processos malignos <sup>[1]</sup>.

O tabaco é o maior factor de risco para o desenvolvimento dos carcinomas de células escamosas da glote <sup>[3]</sup>, sendo o álcool um factor de risco adicional e que apresenta um efeito sinérgico ao do tabaco <sup>[4]</sup>. É de notar, também, a crescente importância do HPV como factor de risco de relevo <sup>[5]</sup>.

O estadiamento mais comumente usado é o estabelecido pelo *American Joint Committee on Cancer*:

### *ESTADIAMENTO T PARA OS CARCINOMAS GLÓTICOS*

<b>Tis</b>	Carcinoma <i>in situ</i>
<b>T1</b>	Tumor limitado à(s) corda(s) vocal(ais) (pode envolver as comissuras anterior ou posterior), com mobilidade normal
<b>T1a</b>	Tumor limitado a uma corda vocal
<b>T1b</b>	Tumor envolve as duas cordas vocais
<b>T2</b>	Tumor estende-se para a supraglote e/ou subglote, podendo apresentar mobilidade anormal das cordas vocais
<b>T3</b>	Tumor limitado à laringe com fixação das cordas vocais e/ou invasão do espaço paraglótico ou córtex interno da cartilagem tiroideia

<b>T4</b>	Doença moderadamente ou muito avançada
<b>T4a</b>	Doença local moderadamente avançada Tumor estende-se para além do córtex externo da cartilagem tiroideia e/ou invade tecidos adjacentes à laringe
<b>T4b</b>	Doença local muito avançada Tumor invade espaço pré-vertebral, envolve a artéria carótida ou invade estruturas mediastínicas

**TABELA 1 - ADAPTADO DE** <sup>[6]</sup>

Uma revisão sistemática realizada em 2002 e actualizada em 2014 realizada pela Cochrane Collaboration concluiu que não há ensaios clínicos randomizados de qualidade e actualizados que possam apontar claramente para o tratamento de eleição para tumores de estadiamento T1 e T2 <sup>[7]</sup>.

Assim, e tendo em vista a disparidade de resultados encontrados nos vários estudos já realizados, a grande maioria dos quais retrospectivos, este trabalho tem por fim comparar as abordagens terapêuticas actualmente utilizadas no tratamento de carcinomas glóticos de estadiamento T1, em termos de outcomes oncológicos e de outcomes funcionais.

## Abordagens Terapêuticas

A cirurgia convencional, radioterapia e a microcirurgia a laser transoral (doravante referida como MLT) são todas abordagens aceites para o tratamento de carcinomas glóticos de baixo grau. A laringectomia por via aberta é uma técnica praticada há mais de 100 anos, sendo ainda usada no tratamento destes tumores em zonas que não têm acesso a centros da especialidade ou, em certos casos, onde o laringoscópio de suspensão não é utilizado ou não está disponível. A via aberta proporciona uma excelente via de abordagem da laringe e apresenta uma taxa de controlo locorregional muito favorável. No entanto, afecta gravemente a qualidade vocal, apresenta mais complicações e a traqueotomia é habitualmente necessária <sup>[8]</sup>. Assim, com o advento das tecnologias aplicadas na radioterapia e na MLT, o papel da cirurgia aberta no tratamento de tumores T1 diminuiu largamente nas últimas décadas, reservando-se na maioria dos casos para tratamentos de salvamento <sup>[9]</sup>.

A radioterapia é normalmente aplicada num regime de fraccionamento de doses de aplicação diária, com uma dose total administrada de 60-70 Grays ao longo de várias semanas. Um regime comumente utilizado é o de 2.25 Gy por fracção, com uma dose total aplicada de 63 a 65.25 Gy (28 a 29 sessões) <sup>[10]</sup>. Esta dose é normalmente aplicada através de dois ou três campos. Neste último caso, existem dois laterais que administram 90% da dose e um anterior que administra o restante <sup>[11]</sup>. A radioterapia apresenta como vantagem principal o facto de não necessitar da administração de anestesia geral, que está contra-indicada em alguns pacientes. No entanto, apresenta diversas desvantagens: duração e custo do tratamento mais elevados, possíveis complicações relacionadas com a administração de radiação a tecidos saudáveis, resultando em xerose laringofaríngea, necrose da laringe, carcinomas secundários, descoloração da pele e alterações do paladar. As sessões de radioterapia resultam normalmente em edema laríngeo que piora a qualidade da voz numa fase aguda, mas que normalmente reverte após o tratamento <sup>[12]</sup>. Por último, no caso de recorrência num doente submetido inicialmente a radioterapia, o mesmo terá de ser submetido a laringectomia parcial ou total para controlo do tumor, impossibilitando a preservação do órgão.

A MLT é normalmente aplicada através de um laringoscópio de suspensão, que faz a hiperextensão do pescoço do doente e permite uma maior acessibilidade e visualização da laringe. Normalmente, utiliza-se um laser de CO<sub>2</sub> para excisar ou vaporizar o tecido-alvo, tentando retirar o tumor com margens livres do mesmo. No entanto, alguns autores advocam o recurso a laser de KTP na MLT, que produz uma radiação que é maioritariamente absorvida por pigmentos vermelhos, como a hemoglobina, conseguindo assim excisar o tecido-alvo, habitualmente híper-vascularizado, enquanto minimiza o dano provocado aos tecidos adjacentes pela energia empregue no procedimento <sup>[13]</sup>. A *European Laryngological Society* (ELS) propôs uma classificação para organizar as corpectomias endoscópicas efectuadas em termos de extensão e profundidade <sup>[14]</sup>. Mais recentemente, a ELS fez uma revisão desta classificação, adicionando um subtipo destinado à excisão da comissura anterior <sup>[15]</sup>. A classificação actual é a seguinte:

#### *CLASSIFICAÇÃO DA ELS PARA CORDECTOMIAS ENDOSCÓPICAS*

<b>Tipo I</b>	<b>Corpectomia subepitelial:</b> Ressecção do epitélio da corda vocal passando pela camada superficial da lâmina própria
<b>Tipo II</b>	<b>Corpectomia subligamentar:</b> Ressecção do epitélio, espaço de Reinke e ligamento vocal
<b>Tipo III</b>	<b>Corpectomia transmuscular:</b> Ressecção subligamentar que atinge o músculo vocal ( <i>vocalis muscle</i> )
<b>Tipo IV</b>	<b>Corpectomia total:</b> Ressecção desde o processo vocal até à comissura anterior, podendo incluir o pericôndrio da cartilagem tiroideia
<b>Tipo V</b>	<b>Corpectomia extensa</b>
<b>Va</b>	Corpectomia extensa na qual haja ressecção da comissura anterior e da prega vocal contralateral
<b>Vb</b>	Corpectomia extensa que inclua as cartilagens aritnoideias
<b>Vc</b>	Corpectomia extensa que inclua a subglote
<b>Vd</b>	Corpectomia extensa que inclua o ventrículo
<b>Tipo VI</b>	<b>Comissurectomia anterior:</b> Ressecção da comissura anterior, podendo incluir a porção anterior de uma ou ambas as pregas vocais e o ângulo anterior da cartilagem tiroideia.

**TABELA 2 - ADAPTADO DE <sup>[15]</sup>.**



A MLT apresenta diversas vantagens face à radioterapia: a curta duração do internamento, podendo mesmo ser realizada em regime de ambulatório, o facto de ter um custo financeiro significativamente mais baixo para a instituição <sup>[16]</sup> e a possibilidade de realização de MLT's ou radioterapia subsequente no caso de recorrência, algo que evita em muitos casos a necessidade de laringectomia. No entanto, a necessidade de anestesia geral do paciente, a dependência da técnica cirúrgica do cirurgião, a necessidade da exposição adequada dos tecidos e a necessidade de corpectomias com grandes ressecções de tecido no caso de tumores altamente infiltrativos são vistas como desvantagens desta modalidade terapêutica face à radioterapia.

Tendo em conta os bons resultados oncológicos alcançados com estas duas abordagens, a escolha da mesma passa muitas vezes pela preferência pessoal do otorrinolaringologista assistente, por certas características do doente ou do tumor que possam dificultar ou mesmo contraindicar a realização de uma das técnicas e, por último mas sem dúvida algo que deve ser tido em conta, a preferência do paciente. Assim, é essencial que lhe sejam apresentadas as vantagens e desvantagens de cada abordagem e os resultados oncológicos e funcionais que são esperados com as mesmas, nomeadamente em relação à manutenção ou mesmo melhoria da voz do paciente. Por não haver um consenso claro no que toca aos resultados das duas terapêuticas, é sobre eles que este trabalho se vai debruçar.

## Resultados Oncológicos

Apesar da apresentação precoce da grande maioria dos tumores glóticos, há sempre algum risco inerente associado à malignidade do mesmo, pelo que é importante comparar as modalidades terapêuticas disponíveis em termos de resultados oncológicos. Os mais estudados são a sobrevida global, sobrevida doença-específica, controlo local e preservação da laringe.

### Sobrevida Global (SG)

Duas meta-análises que se debruçaram sobre os pacientes com tumores glóticos T1a revelaram uma ligeira tendência para a obtenção de melhores resultados com a MLT 5 anos após o tratamento, mas sem diferenças estatisticamente significativas <sup>[17, 18]</sup>.

*Gioacchini et al* elaboraram uma meta-análise relativa a pacientes com tumores glóticos T1b, tendo chegado a taxas de SG a 5 anos de 82% para doentes tratados com radioterapia e de 85% nos doentes submetidos a MLT <sup>[19]</sup>. Os autores não comparam as duas taxas entre si e referem a grande heterogeneidade nos estudos incluídos como uma grande limitação da meta-análise.

Por último, *Mo et al* analisou resultados provenientes de 8 estudos sobre doentes com estadiamento T1a e T1b, tendo chegado à conclusão de que há uma diferença estatisticamente significativa na sobrevida global com taxas de SG de 81% para pacientes submetidos a MLT contra taxas de SG de 76% para pacientes tratados por radioterapia <sup>[20]</sup>.

### Sobrevida Específica da Doença (SED)

Duas meta-análises analisaram dados de múltiplos estudos relativos ao tratamento de pacientes com tumores glóticos T1a, tendo demonstrado uma tendência não significativa para a obtenção de melhores resultados em doentes submetidos a MLT <sup>[17, 18]</sup>.

Por último, *Gioacchini et al* analisaram dados de vários estudos sobre doentes em estadiamento T1b. Este estudo não fez uma comparação estatística nem separou os resultados por modalidade terapêutica, mas compararam a taxa de SED obtida neste estudo (96%) <sup>[19]</sup> com a que estimaram a partir dos dados obtidos por *Abdurehim et al*

[17] (97%) para o estadiamento T1a, mostrando que as opções de tratamento para ambos os estadiamentos asseguram ótimos resultados terapêuticos.

### **Controlo Local (CL)**

*Huang et al* reuniram dados de pacientes com tumores glóticos T1a, tendo chegado à conclusão inicial de que a taxa de CL era relativamente igual para as duas modalidades terapêuticas [18]. No entanto, devido à heterogeneidade encontrada nos estudos incluídos, os autores dividiram os mesmos em 2 subgrupos consoante o ano de publicação, tendo assim verificado que a taxa de CL era tendencialmente pior com o uso da MLT nos estudos publicados antes de 2000, embora esta diferença não fosse estatisticamente significativa.

Já *Abdurehim et al*, que também estudo a taxa de CL em pacientes com tumores T1a, por também ter encontrado uma grande heterogeneidade nos estudos incluídos, dividiu-os em 2 subgrupos, um deles com os estudos que usaram uma dose baixa de radiação (60 Gy) ou cobalto-60 como fonte de radiação, e o outro com os estudos que usaram doses mais altas de radiação (de 65 até 70.2 Gy), tendo feito análises separadas para os dois. No primeiro grupo, a taxa de CL foi significativamente maior com a MLT enquanto que no segundo a mesma foi significativamente maior com a radioterapia, ambos 5 anos após o tratamento [17].

Por último, *Mo et al* comparou os resultados obtidos a partir de 9 estudos relativos a pacientes com tumores glóticos T1, sendo que não encontrou diferenças estatisticamente significativas entre o controlo local proporcionado pelas duas modalidades terapêuticas [20].

### **Preservação da Laringe (PL)**

A taxa de PL é o outcome mais relevante em termos de preservação de órgão nos doentes com tumores glóticos, sendo um fiel indicador da morbilidade a que estes doentes estão associados, mesmo quando curados da doença.

Duas meta-análises agregaram os resultados de vários estudos que relatavam a taxa de PL para pacientes com tumores glóticos T1a submetidos quer a MLT quer a radioterapia, sendo que ambas os dividiram em dois subgrupos, consoante estes terem sido publicados antes de 2000 ou depois, devido à heterogeneidade presente. Para os

estudos publicados antes de 2000, não foi demonstrada uma diferença estatisticamente significativa na taxa de PL, enquanto que nos estudos publicados depois de 2000 a taxa de PL foi significativamente maior nos pacientes submetidos a MLT <sup>[17, 18]</sup>.

*Mo et al* agregou os resultados de 10 estudos, tendo chegado à conclusão que a MLT apresenta uma TPL bastante superior e estatisticamente significativa, obtendo taxas de PL a 5 anos de 98% na MLT vs 87% na radioterapia <sup>[20]</sup>.

## Resultados Funcionais

Vários estudos avaliaram diversos outcomes funcionais relativos à voz no período a seguir ao tratamento dos tumores glóticos. Dentro destes, foram avaliados outcomes subjectivos, usando questionários como o *Voice Handicap Index*, o *Voice-Related Quality of Life* (doravante referido como V-RQOL) e a *Grade, Roughness, Breathiness, Asthenia and Strain Scale* (doravante referida como GRBAS scale) e outcomes objectivos, analisando parâmetros mensuráveis da qualidade vocal como a frequência fundamental (F0), tempo máximo de fonação (TMF), shimmer e jitter.

### Voice Handicap Index (VHI)

O VHI é um questionário que tenta avaliar o impacto dos distúrbios vocais nos domínios físico, funcional e emocional do paciente. Este é empregue numa grande variedade de distúrbios da voz, e foi já validado para o uso em Portugal <sup>[21]</sup>. Vários estudos utilizaram o VHI como ferramenta de avaliação do impacto da radioterapia e da MLT usadas no tratamento de tumores glóticos T1, sendo que ou relataram resultados mais vantajosos com o uso da radioterapia, ou não encontraram diferenças significativas. Já foram elaboradas várias meta-análises com base nos mesmos, sendo que nem todas chegaram à mesma conclusão.

*Huang et al* incluíram 5 estudos publicados entre 2004 e 2016, não encontrando diferenças significativas nos resultados do VHI para tumores glóticos T1a. No entanto, ao subdividirem os estudos por data de publicação concluíram que, até 2008, as duas modalidades terapêuticas apresentavam resultados semelhantes <sup>[22]</sup>, algo que também foi constatado por *Abdurehim et al* <sup>[17]</sup>. No entanto, nos estudos publicados depois de 2008, a radioterapia apresentava resultados significativamente melhores que a MLT no VHI, o que levou os autores a especular que o aprimoramento da tecnologia aplicada na radioterapia teve um impacto positivo significativo no VHI.

*Du et al* incluíram 7 estudos que comparavam os resultados no VHI em tumores de estadiamento Tis e T1a, não tendo demonstrado diferenças significativas entre as duas modalidades terapêuticas <sup>[23]</sup>. Um dos estudos incluídos nesta meta-análise, que incluiu pacientes com tumores glóticos  $\leq T2$ , não demonstrou diferença significativa no VHI quando considerado apenas o estadiamento geral T1, mas demonstrou que a radioterapia

foi significativamente melhor quando apenas considerados os pacientes com tumores glóticos T1b <sup>[24]</sup>.

Um outro estudo relatou diferenças consideráveis nos resultados do VHI consoante o procedimento utilizado na MLT, sendo que o uso de um laser que vaporizava o tumor (LS-Vap) levava a significativamente piores resultados que o uso de um laser que excisava o tumor (LS-Ex) ou que o uso de radioterapia, sendo os resultados destes dois últimos bastante sobreponíveis <sup>[25]</sup>.

### **Qualidade de Vida Relacionada com a Voz**

O Voice-Related Quality of Life Measure (doravante referido como V-RQOL), adaptado e validado para português do Brasil <sup>[26]</sup> é um pequeno questionário de 10 items, que abrangem o domínio físico e o domínio sócio-cultural da qualidade de vida relacionada com a voz dos pacientes com disfonia.

Uma revisão sistemática por *Spielmann et al* não encontrou diferenças significativas em pacientes com tumores glóticos  $\leq$ T2 tendo em conta tanto o V-RQOL como outros questionários de qualidade de vida <sup>[27]</sup>.

Um estudo posterior a esta revisão relatou diferenças estatisticamente significativas entre o uso de LS-Vap e o uso de LS-Ex ou radioterapia para o tratamento de tumores glóticos T1a, sendo que o uso de LS-Vap está associado um pior resultado no V-RQOL comparativamente aos outros dois <sup>[25]</sup>. À semelhança do que foi relatado para o VHI, os resultados destes dois últimos foram sobreponíveis.

### **GRBAS Scale**

A *Grade, Roughness, Breathiness, Asthenia and Strain Scale* é uma escala que permite que terceiros, nomeadamente terapeutas da fala, possam avaliar a voz de um paciente quanto ao seu grau geral de disfonia (*Grade*), à sua aspereza (*Roughness*), à sua soproiedade (*Breathiness*), à astenia (*Asthenia*) e à tensão (*Strain*). Estas características são classificadas de 0 a 3, sendo 0 normal e 3 extremamente anormal.

O estudo retrospectivo realizado por *Kono et al* relatou um agravamento estatisticamente significativo no grau e soproiedade da voz dos pacientes com tumores glóticos T1a tratados com LS-Vap 1 mês após o tratamento, voltando aos níveis pré-

tratamento 6 meses após o mesmo. Este agravamento não foi verificado em níveis significativos nos doentes tratados quer com LS-Ex quer com radioterapia, tendo-se inclusive constatado que estes pacientes apresentavam resultados ligeiramente melhores nestes dois componentes três meses após o tratamento. No entanto, todas as modalidades terapêuticas levaram a um agravamento transitório na aspereza, tendo regressado a níveis pré-terapêuticos aos três meses após o tratamento, melhorando a partir daí. Os componentes astenia e tensão não parecem ter sido afectados pela terapêutica [25].

### **Tempo Máximo de Fonação**

O *Maximum Phonation Time* (doravante referido como MPT), ou tempo máximo de fonação, é uma medida aerodinâmica da qualidade vocal e da eficácia do encerramento da glote. Um indivíduo que não consiga fazer a correcta adução das cordas vocais terá de fazer um maior esforço para a fonação, pelo que o MPT será menor. Vários estudos avaliaram a influência do tratamento de tumores glóticos T1 com radioterapia ou MLT no MPT, tendo chegado a resultados divergentes.

*Abdurehim et al* realizaram, em 2012, uma meta-análise dos resultados obtidos por 4 estudos sobre o tratamento de pacientes com tumores T1a, tendo observado uma tendência estatisticamente não significativa para a obtenção de melhores resultados com a radioterapia [17].

Em 2017, *Huang et al* agregaram os resultados obtidos em 5 estudos diferentes sobre pacientes com tumores T1a, tendo chegado à conclusão que havia um MPT significativamente mais baixo nos pacientes tratados com MLT [22]. Um destes estudos comparou ainda a diferença entre o uso de LS-Vap, LS-Ex ou radioterapia para o tratamento de tumores glóticos T1a em relação ao MPT, tendo mais uma vez chegado à conclusão que os pacientes tratados com LS-Vap apresentavam um MPT significativamente pior do que aqueles tratados com LS-Ex ou radioterapia, sendo os resultados deste dois comparáveis [25].

## **Frequência Fundamental e Jitter**

A frequência fundamental ( $F_0$ ) é uma medida concreta que indica o ritmo de vibração das cordas vocais de uma pessoa, afectando por isso o tom de voz da mesma. Já o *jitter* é uma medida percentual que indica o grau de perturbação (isto é, a regularidade ou irregularidade) do tom da voz de um indivíduo, relacionado por isso com o grau de variação da frequência fundamental. Vários estudos avaliaram a perturbação da  $F_0$  após o tratamento de tumores glóticos T1a com radioterapia ou MLT, sendo que duas meta-análises concluíram que há uma diferença estatisticamente significativa da  $F_0$  entre as duas modalidades de tratamento, apresentando os doentes tratados com radioterapia uma  $F_0$  inferior àqueles tratados com MLT. No entanto, o *jitter*, embora tendencialmente favorecido pela radioterapia, não o foi de maneira significativa [17, 22].

*Du et al* também realizaram uma meta-análise da perturbação da  $F_0$  após o tratamento com MLT ou radioterapia em doentes com tumores glóticos Tis-T1a, tendo chegado à mesma conclusão que os estudos anteriores para ambos os estadiamentos, embora de maneira mais expressiva nos doentes com tumores T1a. À semelhança do estudo anterior, também não foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa para os valores de *jitter* entre as duas modalidades de tratamento, para os dois estadiamentos [23].

Mais uma vez, o estudo retrospectivo realizado por *Kono et al* aferiu que havia uma diferença estatisticamente significativa no *jitter* de pacientes com tumores glóticos T1a tratados por LS-Vap em relação aos tratados com LS-Ex ou radioterapia, apresentando o primeiro sub-grupo valores mais altos de perturbação do tom da sua voz. Este estudo não relatou diferenças significativas no valor de  $F_0$  [25].

Por último, é de notar que as várias meta-análises apresentadas não indicam um nível médio esperado de  $F_0$  para as populações estudadas ou uma comparação dos valores obtidos com os valores encontrados antes do surgimento da doença, pelo que, apesar de a diferença entre as duas modalidades de tratamento ser significativa, não podemos inferir qual será a mais benéfica neste parâmetro.



### ***Shimmer***

O *shimmer* é um parâmetro percentual que indica o grau de perturbação (isto é, a regularidade ou irregularidade) da intensidade da voz de um indivíduo.

Relativamente a este parâmetro, a meta-análise realizada por *Huang et al* revelou uma tendência não-significativa para a obtenção de melhores resultados com a radioterapia [22]. Duas outras meta-análises revelaram valores praticamente idênticos para ambas as modalidades terapêuticas [17, 23].

À semelhança do que foi verificado para o *jitter*, o estudo elaborado por *Kono et al* verificou que esta diferença nos valores de *shimmer* só era significativa quando comparados pacientes tratados com LS-Vap com pacientes tratados com LS-Ex ou com radioterapia, apresentando os primeiros um pior resultado [25].

## Conclusões

Relativamente aos resultados oncológicos, a MLT parece obter melhores resultados a nível da sobrevida global, embora apenas uma das 4 meta-análises apresentadas tenha demonstrado uma diferença estatisticamente significativa. No que concerne à sobrevida específica da doença, os estudos disponíveis até à data demonstram resultados muito semelhantes com as duas abordagens, não sendo este um factor decisivo. Relativamente ao controlo local dos tumores T1a, parece haver uma vantagem com o uso de radioterapia, apenas evidente quando a dose de radiação era superior a 65 Gy. No entanto, analisando resultados para tumores T1, não se demonstrou uma diferença significativa. Para além disso, há que considerar a possibilidade de repetição da MLT ou da realização radioterapia em caso de recidiva, algo que confere vantagem no último outcome estudado, a taxa de preservação da laringe. É nesta que há a maior diferença entre abordagens terapêuticas, sendo que a MLT demonstra uma clara vantagem face à radioterapia.

Comparando resultados funcionais, a radioterapia parece apresentar significativamente melhores resultados no *Voice Handicap Index*, particularmente em estudos mais recentes. No entanto, estes resultados não foram obtidos em todas as meta-análises apresentadas. Relativamente à V-RQOL e à *GRBAS scale*, a única diferença aparente parece ser encontrada em pacientes tratados com LS-Vap, apresentando estes piores resultados. O tempo máximo de fonação parece ser prejudicado pela MLT. Doentes submetidos a radioterapia apresentam uma frequência fundamental mais baixa que os doentes submetidos a MLT. Por último, não parecem haver diferenças significativas entre as duas abordagens terapêuticas relativamente aos parâmetros *jitter* e *shimmer*.

Relativamente a estudos específicos, é de ressaltar que *Kono et al* concluíram que a escolha da modalidade de MLT (excisão vs vaporização) é o que mais influencia os aparentes piores resultados encontrados com a MLT, relativamente a resultados oncológicos e funcionais. O estudo mostra claramente que, numa corpectomia tipo II (subligamentar), o dano térmico provocado aos tecidos profundos pela LS-Vap produziu tecido cicatricial irreparável no músculo vocal que afectou a normal vibração da corda vocal, algo que não aconteceu com a LS-Ex <sup>[25]</sup>.

Apesar destes resultados, que no geral apontam para a obtenção de melhores resultados funcionais com a radioterapia e de uma melhor preservação da laringe com a MLT, não é de espantar que ainda não se tenha chegado a um consenso sobre qual a melhor abordagem para os tumores glóticos T1. A esmagadora maioria dos estudos efectuados até agora são retrospectivos, não havendo ensaios clínicos aleatorizados descritos. Assim, a maioria das meta-análises aqui apresentadas refere uma grande heterogeneidade nos estudos utilizados, como vieses de selecção, diferentes métodos de aferir os vários outcomes, diferentes técnicas de radioterapia e de MLT utilizadas e diferentes metodologias de seguimento dos doentes. Assim, a grande conclusão desta revisão é a seguinte: há uma necessidade urgente de efectuar mais estudos, com melhores desenhos, mais específicos relativamente à modalidade de tratamento e aos pacientes incluídos (ie. os tipos de laser utilizados, as doses de radioterapia e o número de campos utilizados, etc), com aleatorização dos pacientes e que analisem os resultados oncológicos e funcionais de uma maneira mais transversal e estandardizada, para aí sim poderem ser tiradas conclusões definitivas e feitas recomendações transversais que possam ser aplicadas no dia-a-dia.

## Bibliografia

1. Chu, E.A. and Kim, Y.J. (2008) Laryngeal Cancer: Diagnosis and Preoperative Work-up. *Otolaryngologic Clinics of North America*, **41**, 673–695.
2. Groome, P.A., O’Sullivan, B., Irish, J.C., Rothwell, D.M., Math, K.S.M., Bissett, R.J., et al. (2001) Glottic cancer in Ontario, Canada and the SEER areas of the United States: Do different management philosophies produce different outcome profiles? *Journal of Clinical Epidemiology*, **54**, 301–315.
3. Hashibe, M., Brennan, P., Benhamou, S., Castellsague, X., Chen, C., Curado, M.P., et al. (2007) Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: Pooled analysis in the international head and neck cancer epidemiology consortium. *Journal of the National Cancer Institute*, **99**, 777–789.
4. La Vecchia, C., Zhang, Z.F. and Altieri, A. (2008) Alcohol and laryngeal cancer: an update. *European Journal of Cancer Prevention*, **17**, 116–124.
5. Zeitels, S.M. (2016) Glottic Cancer: A Metamorphosing Disease. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*, **125**, 452–6.
6. Edge S.B., Byrd D.R., Compton C.C., Fritz A.G., Greene F.L., T.A. (2010) AJCC Cancer Staging Handbook: from the AJCC Cancer Staging Manual (7th edition). *American Joint Committee on Cancer*, **38**, 2011.
7. Warner L, Chudasama J, Kelly CG, Loughran S, McKenzie K, Wight R, D.P. (2014) Radiotherapy versus open surgery versus endolaryngeal surgery (with or without laser) for early laryngeal squamous cell cancer. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, 2014: 10.1002/14651858.CD002027.
8. Karatzanis, A.D., Psychogios, G., Zenk, J., Waldfahrer, F., Hornung, J., Velegrakis, G.A., et al. (2009) Comparison among different available surgical approaches in T1 glottic cancer. *Laryngoscope*, **119**, 1704–1708.
9. Silver, C.E., Beitler, J.J., Shaha, A.R., Rinaldo, A. and Ferlito, A. (2009) Current trends in initial management of laryngeal cancer: The declining use of open

- surgery. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, **266**, 1333–1352.
10. Bledsoe, T.J., Park, H.S., Stahl, J.M., Yarbrough, W.G., Burtness, B.A., Decker, R.H., et al. (2017) Hypofractionated Radiotherapy for Patients with Early-Stage Glottic Cancer: Patterns of Care and Survival. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, **109**, 1–9.
  11. Mendenhall, W.M., Amdur, R.J., Morris, C.G. and Hinerman, R.W. (2001) T1-T2N0 Squamous Cell Carcinoma of the Glottic Larynx Treated With Radiation Therapy. *Journal of Clinical Oncology*, **19**, 4029–4036.
  12. Hong, Y.T., Park, M.J. and Hong, K.H. (2017) Characteristics of speech production in patients with T1 glottic cancer who underwent laser cordectomy or radiotherapy. *Logopedics Phoniatrics Vocology*, **0**, 1–9.
  13. Ahmed, J., Ibrahim, A.S.G., M. Freedman, L. and Rosow, D.E. (2017) Oncologic outcomes of KTP laser surgery versus radiation for T1 glottic carcinoma. *The Laryngoscope*, September 12, 2017: 10.1002/lary.26853.
  14. Remacle, M., Eckel, H.E., Antonelli, A., Brasnu, D., Chevalier, D., Friedrich, G., et al. (2000) Endoscopic cordectomy. A proposal for a classification by the Working Committee, European Laryngological Society. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, **257**, 227–31.
  15. Remacle, M., Van Haverbeke, C., Eckel, H., Bradley, P., Chevalier, D., Djukic, V., et al. (2007) Proposal for revision of the European Laryngological Society classification of endoscopic cordectomies. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, **264**, 499–504.
  16. Goor, K.M., Peeters, A.J.G.E., Mahieu, H.F., Langendijk, J.A., Leemans, C.R., Verdonck-de Leeuw, I.M., et al. (2007) Cordectomy by CO2 laser or radiotherapy for small T1a glottic carcinomas: Costs, local control, survival, quality of life, and voice quality. *Head & Neck*, **29**, 128–136.
  17. Abdurehim, Y., Hua, Z., Yasin, Y., Xukurhan, A., Imam, I. and Yuqin, F. (2012)

- Transoral laser surgery versus radiotherapy: Systematic review and meta-analysis for treatment options of T1a glottic cancer. *Head & Neck*, **34**, 23–33.
18. Huang, G., Luo, M., Zhang, J. and Liu, H. (2017) Laser surgery versus radiotherapy for T1a glottic carcinoma: a meta-analysis of oncologic outcomes. *Acta Oto-Laryngologica*, **137**, 1204–1209.
  19. Gioacchini, F.M., Tulli, M., Kaleci, S., Bondi, S., Bussi, M. and Re, M. (2017) Therapeutic modalities and oncologic outcomes in the treatment of T1b glottic squamous cell carcinoma: a systematic review. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, **274**, 4091–4102.
  20. Mo, H.-L., Li, J., Yang, X., Zhang, F., Xiong, J., Yang, Z., et al. (2017) Transoral laser microsurgery versus radiotherapy for T1 glottic carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Lasers in Medical Science*, **32**, 461–467.
  21. Guimarães, I. and Abberton, E. (2004) An investigation of the Voice Handicap Index with Speakers of Portuguese: Preliminary data. *Journal of Voice*, **18**, 71–82.
  22. Huang, G., Luo, M., Zhang, J. and Liu, H. (2017) The voice quality after laser surgery versus radiotherapy of T1a glottic carcinoma : systematic review and meta-analysis. *OncoTargets and Therapy*, **20**, 2403–2410.
  23. Du, G., Liu, C., Yu, W., Li, J., Li, W., Wang, C., et al. (2015) Voice outcomes after laser surgery vs. Radiotherapy of early glottic carcinoma: A meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, **8**, 17206–17213.
  24. Remmelts, A.J., Hoebbers, F.J.P., Klop, W.M.C., Balm, A.J.M., Hamming-Vrieze, O. and Van Den Brekel, M.W.M. (2013) Evaluation of lasersurgery and radiotherapy as treatment modalities in early stage laryngeal carcinoma: Tumour outcome and quality of voice. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, **270**, 2079–2087.
  25. Kono, T., Saito, K., Yabe, H., Uno, K. and Ogawa, K. (2016) Comparative multidimensional assessment of laryngeal function and quality of life after radiotherapy and laser surgery for early glottic cancer. *Head & Neck*, **38**, 1085–1090.
  26. Behlau, M., Oliveira, G., Santos, L.D.M.A. Dos and Ricarte, A. (2009) Validação

no Brasil de protocolos de auto-avaliação do impacto de uma disfonia. *Pró-Fono Revista de Atualização Científica*, **21**, 326–332.

27. Spielmann, P.M., Majumdar, S. and Morton, R.P. (2010) Quality of life and functional outcomes in the management of early glottic carcinoma: a systematic review of studies comparing radiotherapy and transoral laser microsurgery. *Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery*, **35**, 373–382.